

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

ZAU

POWERED BY Dialog

**Piperidinyl-alkyl urea deriv. prepn. - by reaction of piperidinyl  
alkylamine(s) with isocyanate(s)****Patent Assignee: FAES FAB ESPAN QUIM****Patent Family**

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
ES 2007808	A	19890701	ES 88985	A	19880330	198947	B
PT 88093	A	19891110				198950	

**Priority Applications (Number Kind Date):** ES 88985 A ( 19880330)**Abstract:**

ES 2007808 A

The derivs. of 4-piperidinyl alkyl urea of formula (I) and their acceptable salts, for use as specific antagonists of the H1 receptors of histamine, are made by reaction of 4-piperidinyl alkyl amines with isocyanates.

Derwent World Patents Index

© 2003 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 8076876

2 Au



⑪ N.º de publicación: **ES 2 007 808**

⑫ Número de solicitud: **8800985**

⑬ Int. Cl.⁴: **C07D 211/18**

**A61K 31/445**

⑭

# **PATENTE DE INVENCION**

**A6**

⑮ Fecha de presentación: **30.03.88**

⑯ Titular/es: **Fabrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos, S.A. (FAES) Lejona-Lamiaco Vizcaya, ES**

⑰ Fecha de anuncio de la concesión: **01.07.89**

⑰ Inventor/es: **Orjales Venero, Aurelio Toledo Avello, Antonio**

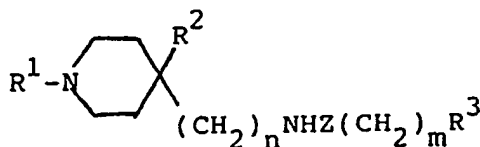
⑱ Fecha de publicación del folleto de patente: **01.07.89**

⑱ Agente: **Isern Cuyás, María Luisa**

⑳ Título: **Procedimiento de preparación de nuevos derivados de 4-piperidinalquilureas.**

㉑ Resumen  
Procedimiento de preparación de nuevos derivados de 4-piperidinalquilureas por el cual mediante la reacción de 4-piperidinilalcanaminas e isocianatos se obtienen nuevos compuestos de fórmula general I (Z = CONH).

una gran utilidad terapéutica por su actividad como antagonistas específicos de los receptores H<sub>1</sub> de histamina.



I

Los compuestos de formula I resultantes, así com sus sales farmacológicamente aceptables, poseen

## DESCRIPCION

La disponibilidad actual de antihistamínicos  $H_1$  carentes de efectos centrales ha supuesto un gran avance terapéutico y ha suscitado, de nuevo, un interés creciente por el desarrollo de nuevas estructuras que presenten esa peculiaridad. Las enormes diferencias existentes en cuanto a estructura química, especificidad de acción, etc., en los antagonistas  $H_1$  no - sedantes, dificultan la búsqueda de la relación estructura - actividad y parece ser que, hasta el momento, es el azar quien determina que en una molécula confluyan ambas propiedades, antihistamínicas e imposibilidad de atravesar la barrera hematoencefálica, dependiente esta última de su liposolubilidad.

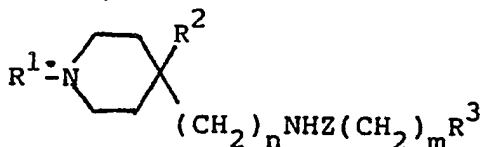
Por otro lado, la mayoría de los clásicos antihistamínicos  $H_1$  presentan también antagonismo serotoninérgico, actividad anticolinérgica y bloqueo de los receptores alfaadrenérgicos, responsables de determinados efectos colaterales, ligados a la actividad principal, que limitan su propio rendimiento terapéutico.

Por ello la búsqueda de nuevas moléculas antihistamínicas va dirigida a la síntesis de un antagonista  $H_1$  puro que presente mayor afinidad por los receptores periféricos que por los centrales - propiedad que se intensifica si el fármaco muestra dificultad para atravesar la barrera hematoencefálica - y escasa o nula actividad antagonista de otras aminas biológicas.

Algunos derivados de 4 - piperidinalcanaminas presentan una elevada actividad como antagonistas específicos de los receptores  $H_1$  de histamina.

La presente invención tiene por objeto la preparación de nuevos derivados de 4 - piperidinalcanaminas que pueden ser empleados con éxito en el tratamiento de manifestaciones alérgicas.

Las 4 - piperidinalcanaminas se hacen reaccionar con un isocianato,  $R^3(CH_2)_m NCO$ , resultando derivados de urea, de fórmula general I ( $Z = CONH$ ).



I

El significado de la fórmula general I es el siguiente:

$R^1$ : representa un radical orgánico alquílico ( $C_1 - C_4$ ) alicíclico ( $C_5 - C_6$ ), alquilarílico o alquilheteroarílico como por ejemplo, metil, etil, isopropil, ciclopentil, ciclohexil, 2 - feniletil, fenilmetil, 2 - piperidinil - metil, 3 - piperidinil - metil, 4 - piperidinil - metil, 4 - fenil - 4 - hidroxil - butil, etc., así como los correspondientes radicales sustituidos en el anillo aromático por  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $OH.OCH_3$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ,  $NH_2$ ,  $NO_2$  y otros.

$Z = CONH$ .

$R^2$ : representa un grupo hidroxil ( $OH$ ) o un átomo de hidrógeno ( $H$ ).

$n$ : puede tomar los valores 0, 1 y 2,

$m$ : puede valer 0, 1 y 2.

$R^3$ : representa un radical arílico, alquilarílico, alquilheteroarílico o heteroarílico, que puede a su vez poseer sustituyentes en el anillo aromático, como  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ,  $NH_2$ ,  $NR^4R^5$ ,  $COOH$ ,  $OCOCH_3$ ,  $NO_2$  ( $R^4, R^5$  - acetil, sulfonil,  $CH_3$ ,  $H$ ).

Así por ejemplo: 4 - clorofenil metil, 4 - metilfenil - metil, 4 - hidroxifenil - metil, 4 - fluorofenil - metil, 4 - acetiloxifenil - metil, 4 - metoxifenil - metil, 3 - clorofenil - metil, 3 - metilfenil - metil, 3 - hidroxifenil - metil, 3 - fluorofenil - metil, 3 - acetiloxifenil - metil, 3 - metoxifenil - metil, 2 - clorofenil - metil, 2 - metilfenil - metil, 2 - hidroxifenil - metil, 2 - fluorofenil - metil, 2 - acetiloxifenil - metil, 2 - metoxifenil - metil, 2 - tiofenometil, 3 - tiofenometil, 2 - tiofenometil, 2 - (3 - tiofenil) - etenil, 2 - furanometil, 3 - furanometil, 2 - piridil - metil, 3 - piridil - metil, 4 - piridil - metil, 2 - fenil - etil, 2 - tiofenil, 3 - tiofenil, 2 - furanil, 3 - furanil, 2 - piridil, 3 - piridil, 4 - piridil, 4 - hidroxifenil, 2 - tiazolil, 5 - tiazolil, 2 - (3 - metil) - tiofenil, 2 - (5 - metil) - tiofenil, 2 - (3 - metoxi - 5 - metil) - tiofenil, 2 - (3 - metoxi - 5 - fenil) - tiofenil, 2 - (3 - metilsulfonilamino) - tiofenil, 2 - (3 - metilsulfonil - aminometil) - tiofenil, 5 - (2,4 - dimetil) - tiazolil, y otros. Asimismo  $R^3$  puede tener el significado de un radical carbocíclico o heterocíclico, con mayor o menor insaturación, como por ejemplo: ciclohexil, 1 - ciclohexenil, ciclopentil, 1 - ciclopentenil, 2 - tetrahidrotiofenil, 2 - tetrahidrotiofenil - metil, 2 - tetrahidrofuranil, y otros.

Las 4 - piperidinalcanaminas empleadas en la presente invención son compuestos en su mayor parte suficientemente descritos en la literatura. Algunos de ellos como 1 - (1 - metiletil) - 4 - piperidinamina, 1 - metil - 4 - hidroxil - 4 - aminometil - piperidina, 1 - (3 - piridil - metil) - 4 - aminopiperidina, etc., no se encuentran descritos en la literatura, pero pueden ser preparados con elevados rendimientos por métodos descritos en la bibliografía, como por ejemplo: N.H. Harper et al. [J. Med. Chem. 7(6), 729 (1964)] o G. Regnier, [Chim. Ther. 3, 185 (1969)] a partir de productos fácilmente asequibles como acrilato de etilo, isopropilamina, metilamina, 3 - aminometil - piridina, etc., que son transformados en las correspondientes 4 - piperidinonas - N - sustituidas. Por reducción de sus oximas se obtienen los derivados de 4 - piperidinaminas ( $R^2 = H$ ) - La reacción entre las 4 - piperidinonas y nitrometano, proceso descrito asimismo en la bibliografía, G. Regnier [Chim. Ther. 174 (1969)] conduce a

4 - hidroxí - 4 - nitrometil - piperidinas, que reducidas mediante  $Zn/H^+$  [Belg. 818.471] proporcionan derivados de 4 - hidroxí - 4 - aminometil-piperidina ( $R^2 = OH$ ).

La reducción de 4 - piperidinonas con  $NaBH_4$  y posterior tratamiento del 4 - piperidinol obtenido con cloruro de p - toluensulfonilo y KCN conduce a 4 - cianopiperidinas que son reducidas con  $LiAlH_4$  a las correspondientes 4 - piperidinametanaminas como por ejemplo 1 - (1 - metiletil) - 4 - piperidinametanamina o 1 - (2 - feniletil) - 4 - piperidinametanamina.

Los isocianatos aromáticos o alquilarílicos empleados en la preparación de los compuestos de fórmula I ( $Z = CONH$ ) se obtienen por el procedimiento descrito por H. Ulrich et al. Synthesis, 277 (1979).

La reacción entre isocianatos  $R^3(CH_2)NCO$  y 4 - piperidinalcanaminas se efectúa en un disolvente inerte como acetato de etilo, tolueno, éter etílico o tetrahidrofurano, a temperaturas entre 0 y 20° C y por periodos de tiempo de 1 a 24 h.

#### Ejemplos

Los ejemplos que se exponen a continuación sirven únicamente para ilustrar la presente invención por lo que pueden ser alterados todos aquellos detalles que no afecten a su contenido

y en ningún caso pueden ser considerados como limitativos de la invención.

#### Ejemplo 1

*N* - 4 - HIDROXIFENIL - *N'* - [1 - (2 - FENILETIL) - 4 - PIPERIDINIL] - UREA

Una disolución de 0,11 moles de isocianato de 4 - hidroxifenilo en 150 ml. de acetato de etilo se trata a 20° C, gota a gota, con una disolución de 1 - (2 - feniletil) - 4 - piperidinamina (0,11 mol) en 100 ml. de acetato de etilo. La mezcla se agita a 20° C durante 3 - 4 h y el sólido resultante se filtra y se lava con hexano, recristalizando de EtOH - HCl.

Rendimiento en clorhidrato: 55 %. (PF : 148 - 150° C).

#### Ejemplo 2

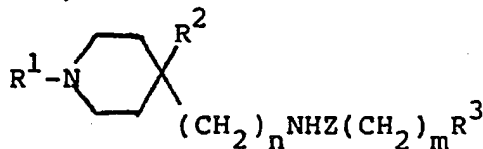
*N* - 4 - HIDROXIFENIL - *N'* - [1 - (1 - METILETIL) - 4 - PIPERIDINIL] - UREA

Siguiendo un procedimiento totalmente similar al descrito en el ejemplo n° 17 se obtienen el producto citado a partir del isocianato de 4 - hidroxifenilo y 1 - (1 - metiletil) - 4 - piperidinamina.

Rendimiento 50 %. (pF (HCl) : 260 - 2 (d) °C).

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de nuevos derivados de 4 - piperidinalquilureas, de fórmula general I,



I

donde:

$\text{R}^1$  es preferentemente un radical alquílico ( $\text{C}_1 - \text{C}_4$ ), alicíclico ( $\text{C}_5 - \text{C}_6$ ) alquilarfílico o alquilheteroarílico, así como los resultantes de la sustitución en el anillo aromático con  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$ ,  $\text{I}$ ,  $\text{NH}_2$  y  $\text{NO}_2$ , como por ejemplo: metil, etil, propil, isopropil, ciclopentil, ciclohexil, 2 - feniletil, 2 - piperidinil - metil, 3 - piperidinil - metil, 4 - piperidinil - metil, 4 - fenil - 4 - hidroxil - butil, 4 - metoxifenil - 4 - hidroxil - butil, 4 - metoxifeniletil,

$\text{Z} = \text{CONH}$

$n$  puede valer 0, 1, 2.

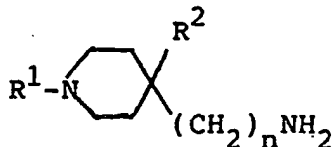
$m$  puede valer 0, 1, 2.

$\text{R}^2$  puede ser  $\text{OH}$ ,  $\text{H}$ .

$\text{R}^3$  es preferentemente un radical arílico, alquilarfílico, alquilheteroarílico o heteroarílico, así como los resultantes de la sustitución en el anillo aromático con  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$ ,  $\text{I}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHCOCH}_3$ ,  $\text{NHCO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{N(CH}_3\text{)}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{COOH}$ ,  $\text{OCOCH}_3$ ,  $\text{N(CH}_3\text{)}_2$  y otros. como por ejemplo: 4 - clorofenil - metil, 3 - clorofenilmetil, 2 - clorofenilmetil, 4 - hidroxifenil, 4 - hidroxifenilmetil, 3 - hidroxifenilmetil, 2 - hidroxifenilmetil, 4 - acetiloxifenilmetil, 3 - acetiloxifenilmetil, 2 - acetiloxifenilmetil, 4 - fluorofenilmetil, 3 - fluorofenilmetil, 2 - fluorofenil - metil, 4 - metilfenil - metil, 3 - metilfenil - metil, 2 - metilfenilmetil, 4 - metoxifenil - metil, 3 - metoxifenil - metil, 2 - metoxifenil - metil, 2 - tiofenometil, 3 - tiofenometil, 2 - tiofenometil, 2 - (3 - tiofenil) - etenil, 2 - furanometil, 3 - furanometil, 2 - piridil - metil, 3 - piridilmetil, 4 - piridil - metil, 2 - fenil - etenil, 2 - tiofenil, 3 - tiofenil, 2 - furanil, 3 - furanil, 2 - piridil, 3 - piridil, 4 - piridil, 2 - tiazolil, 5 - tiazolil, 2 - (3 - metil) - tiofenil, 2 - (5 - metil) - tiofenil, 2 - (3 - metoxi - 5 - fenil) - tiofenil, 2 - (3 - metoxi - 5 - fenil) - tiofenil, 2 - (3 - metilsulfonilaminometil) - tiofenil, 2 - (3 - metilsulfonilamino) - tiofenil, 5 - (2,4 - dimetil - tiazolil), ciclohexil,

ciclopentil, 1 - ciclohexenil, 1 - ciclo - pentenil, cicl hexilmetil, 1 - (ciclohexenil) - metil, ciclopentilmetil, 1 - (ciclopentenil) - metil, 2 - tetrahidrotiofenil, 2 - tetrahidrofuranil, 2 - tetrahidrotiofenil - metil, 2 - tetrahidrofuranil - metil, 4 - dimetilaminofenil - metil, 4 - aminofenilmetil, 2 - aminofenilmetil, y otros, caracterizado porque se hace reaccionar un isocianato de fórmula:

$\text{R}^3(\text{CH}_2)_m\text{NCO}$  con una 4 - piperidinalcanamina de fórmula II.



II

2. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general I, según la reivindicación n° 1, caracterizado porque la reacción entre el isocianato de fórmula:

$\text{R}^3(\text{CH}_2)_m\text{NCO}$  y la 4 - piperidinalcanamina se realiza en el seno de un disolvente anhidro adecuado, como acetato de etilo, tolueno, éter etílico o tetrahidrofureno.

3. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general I, según la reivindicación n° 1, caracterizado porque los isocianatos que se hacen reaccionar con 4 - piperidinalcanaminas son: 4 - hidroxifenil - isocianato, 3 - hidroxifenil - isocianato, 2 - hidroxifenil - isocianato, 4 - acetiloxifenil - isocianato, 3 - acetiloxifenil - isocianato, 2 - acetiloxifenil - isocianato, 4 - cloro - isocianatometilbenceno, 3 - cloro - isocianatometilbenceno, 2 - cloro - isocianatometilbenceno, 4 - fluoro - isocianatometilbenceno, 3 - fluoro - isocianatometilbenceno, 2 - fluoro - isocianatometilbenceno, 4 - metoxi - isocianatometilbenceno, 3 - metoxi - isocianatometilbenceno, 2 - metoxi - isocianatometilbenceno, 4 - dimetilamino - isocianatometilbenceno, 4 - nitroisocianatometilbenceno, 2 - dimetil - amino - isocianatometilbenceno, 2 - nitro - isocianatometilbenceno, 2 - isocianatometil - tiofeno, 3 - isocianatometil - tiofeno, 4 - hidroxil - isocianatoetilbenceno, 4 - acetiloxil - isocianatoetilbenceno, 2 - isocianatoetenil - tiofeno, 3 - isocianatoetenil - tiofeno, isocianato - ciclohexano, isocianato - ciclopentano, isocianatometil - ciclohexeno, isocianatometil - ciclopenteno, 2 - isocianatometil - tetrahidrotiofeno.

4. Procedimiento de obtención de los compuestos de fórmula general I, según las reivindicaciones n° 1, 2 y 3, caracterizado porque las 4 - piperidinalcanaminas empleadas son: 1 - (2 - feniletil) - 4 - piperidinamina, 1 - fenilmetil - 4 - piperidinamina, 1 - metil - 4 - piperidinamina, 1 - etil - 4 - piperidinamina, 1 - (1 - metiletil) - 4 - piperidinamina, 1 - ciclohexil - 4 - piperidinamina, 1 - ciclopentil - 4 - piperidinamina, 1 - (4 - fenilbutil - 4 - hidroxil) - 4 - piperidinamina, 1 - (2 - feniletil) - 4 - piperidinametanamina, 1 - fenilmetil - 4

- piperidinametanamina, 1 - metil - 4 - piperidina-
- metanamina, 1 - etil - 4 - piperidinametanamina,
- 1 - (1 - metiletil) - 4 - piperidinametanamina, 1
- ciclohexil - 4 - piperidinametanamina, 1 - ciclo-
- pentil - 4 - piperidinametanamina, 1 - (4 - fenil-
- butil - 4 - hidroxil) - 4 - piperidinametanamina, 1 -
- (2 - feniletil) - 4 - hidroxil - 4 - aminometil - piperi-
- dina, 1 - fenilmetil - 4 - hidroxil - 4 - aminometil -
- piperidina, 1 - metil - 4 - hidroxil - 4 - aminometil
- piperidina, 1 - etil - 4 - hidroxil - 4 - aminometil
- piperidina, 1 - (1 - metiletil) - 4 - hidroxil - 4 -
- aminometil - piperidina, 1 - ciclohexil - 4 - hidroxil
- 4 - aminometil - piperidina, 1 - ciclopentil - 4 -
- hidroxil - 4 - aminometil - piperidina, 1 - (4 - fenil-
- butil - 4 - hidroxil) - 4 - hidroxil - 4 - aminometil
- piperidina, 1 - (2 - feniletil) - 4 - piperidinaeta-
- namina, 1 - metil - 4 - piperidinaetanamina, 1 -
- fenilmetil - 4 - piperidinaetanamina, 1 - (1 - meti-
- letil) - 4 - piperidinaetanamina, 1 - ciclohexil - 4 -
- piperidinaetanamina, 1 - ciclopentil - 4 - Pipe-
- ridinaetanamina, 1 - (4 - fenilbutil - 4 - hidroxil)
- 4 - piperidinaetanamina.

5. Procedimiento de obtención de compuestos de fórmula general I, según reivindicación n° 1, caracterizado porque se obtienen

- N - 4 - hidroxifenil - N' - [1 - (2 - feniletil) - 4 -
- hidroxil - 4 - piperidinil] metil - urea.
- N - 4 - hidroxifenil - N' - [1 - (2 - feniletil) - 4 -
- piperidinil] - urea.
- N - 4 - hidroxifenil - N' - [1 - (2 - feniletil) - 4 -
- piperidinil] metilurea.
- N - 4 - hidroxifenil - N' - [1 - (1 - metiletil) - 4 -
- piperidinil] - urea.
- N - 4 - hidroxifenil - N' - (1 - metil - 4 - piperi-
- dinil) - urea.
- N - 4 - hidroxifenil - N' - (1 - fenilmetil - 4 -

piperidinil) - urea.

- N - 4 - hidroxifenil - N' - [1 - (4 - hidroxil - 4 -
  - fenilbutil) - 4 - Piperidinil] - urea.
  - N - (4 - hidroxifenil) - metil - N' - [1 - (2 - feniletil) - 4 - piperidinil] - urea.
  - N - (4 - clorofenil) - metil - N' - [1 - (2 - feniletil) - 4 - piperidinil] - urea.
  - N - (4 - fluorofenil) - metil - N' - [1 - (2 - feniletil) - 4 - piperidinil] - urea.
  - N - (4 - acetiloxifenil) - metil - N' - [1 - (2 - feniletil) - 4 - piperidinil] - urea.
  - N - (4 - hidroxifenil) - metil - N' - [1 - (4 - hidroxil - 4 - fenilbutil) - 4 - piperidinil] - urea.
  - N - (4 - clorofenil) - metil - N' - [1 - (4 - hidroxil - 4 - fenilbutil) - 4 - piperidinil] - urea.
  - N - (4 - fluorofenil) - metil - N' - [1 - (4 - hidroxil - 4 - fenilbutil) - 4 - piperidinil] - urea.
  - N - (4 - acetiloxifenil) - metil - N' - [1 - (4 - hidroxil - 4 - fenilbutil) - 4 - piperidinil] - urea.
  - N - 4 - acetiloxifenil - N' - [1 - (2 - feniletil) - 4 - piperidinil] - urea.
  - N - 4 - acetiloxifenil - N' - [1 - (4 - hidroxil - 4 - fenilbutil) - 4 - piperidinil] - urea.
  - N - (4 - dimetilaminofenil) - N' - [1 - (2 - feniletil) - 4 - piperidinil] - urea.
  - N - (4 - aminofenil) - N' - [1 - (2 - feniletil) - 4 - piperidinil] - urea.
  - N - (2 - dimetilaminofenil) - N' - [1 - (2 - feniletil) - 4 - piperidinil] - urea.
  - N - (2 - aminofenil) - N' - [1 - (2 - feniletil) - 4 - piperidinil] - urea.
- asi como sus sales farmacologicamente aceptables, preferentemente el clorhidrato, bromhidrato, tartrato, citrato y melato.
6. Procedimiento de preparación de nuevos derivados de 4 - piperidinalquilureas.